Zur Frage der akut verlaufenden grosszelligen Leukämie.

INAUGURAL-DISSERTATION

der

medizinischen Fakultät

der

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÆT STRASSBURG

zur Erlangung der Doktorwrde

vorgelegt von

Jankel-Nussin Schapiro

aus Berschad (Russland)

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

STRASSBURG i. E.
Buchdruckerei C. & J. Gœller, Magdalenengasse 16
1914

Gedruckt mit der am 23. Juli 1914 erteilten Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Strassburg i. E.

Referent: **Prof. Dr. Wenckebach**

Die erste Beobachtung einer akut verlaufenden Leukämie stammt von Friedreich, der im Jahre 1857 einen Fall mitteilte, welcher nach kaum zweimonatlicher Dauer tödlich endigte. Ebstein hat dann im Jahre 1889 auf Grund einer eigenen und 16 aus der Literatur gesammelter Beobachtungen genau das klinische Bild dieser interessanten Erkrankung abgegrenzt. Während Ebstein auf die wichtigsten klinischen Erscheinungen sich beschränkte und bezüglich des Blutbildes nur die absolute Vermehrung der weissen Blutzellen anführte, hat Fränkel im Jahre 1895 als erster auf die Besonderheiten des Blutbildes bei der akuten Form der Leukämie hingewiesen. Die Kenntnis der Erkrankung wurde dann durch eine überaus grosse Reihe weiterer Mitteilungen erweitert. Trotz den zahlreichen Mitteilungen über Fälle von akut verlaufender Leukämie, die aus den letzten Jahren stammen, gehört das Kapitel dieser Krankheit, insbesondere ihrer grosszelligen Form, noch heute zu den umstrittensten Kapiteln der speziellen Pathologie. Das klinische Bild dieser Krankheit ist ein so wechselndes und vielseitiges, dass jeder neubeobachtete Fall zur Erweiterung unserer Kenntnisse dieser in vielen Punkten noch unklaren Erkrankung beiträgt.

Es scheint mir daher die Veröffentlichung des folgenden in der Mediz. Klinik zu Strassburg beobachteten Falles dieser Art gerechtfertigt zu sein, insbesondere wegen der ihm anhaftenden Eigentämlichkeiten.

Mehn, Theophil, 17jähriger Landwirt, am 30. Okt. 1913 in der Med. Klinik aufgenommen.

Anamnese: Eltern leben und sind gesund. Pat. selbst will noch nie wesentlich krank gewesen sein und keine Kinderkrankheiten durchgemacht haben. Bis vor 5 Wochen konnte Pat. ohne Beschwerden seine Arbeit verrichten. Ein Trauma ist der jetzigen Erkrankung nicht vorausgegangen. Dann fühlte er sich eine Woche lang matt und müde, hat aber trotzdem weiter gearbeitet. Vor 4 Wochen bekam er keine Luft mehr beim Atmen; er musste sich zu Bett legen und rief den Arzt, der angeblich eine Rippenfellentzündung konstatierte und feuchte Wickel verordnete. Die Atembeschwerden besserten sich dermassen, dass Pat. 4 Tage wieder aufstehen konnte. Dann musste er sich wieder legen und wurde immer schwächer und blasser; die Atemnot nahm immer zu. Erst vor 2 Tagen wurde die Schwellung des Leibes bemerkt und Pat. in die Klinik geschickt.

Knoten am Hals hat Pat. schon eine Zeitlang bemerkt, aber keine Zunahme derselben bis in der letzten Zeit wahrgenommen.

Stuhlgang ohne Beschwerden; niemals Anschwellung der Beine. Zweimal hat Pat. in den letzten 4 Wochen erbrochen. Blutungen sind nie eingetreten; häufiger Urindrang.

Status praesens: Pat. von kräftigem Knochenbau, schlecht entwickelter Muskulatur, geringem Fettpolter. Hautfarbe auffallend blass, nicht cyanotisch. Lippen ebenfalls sehr blass ebenso die Conjuctiven; Conjuctiven und Skleren nicht ikterisch verfärbt. Am ganzen Körper kein Exanthem und keine Sugillationen.

Kopf: Augen frei beweglich; Mundschleimhaut blass; Zunge nicht belegt. Zähne gut erhalten; Zahnfleisch normal. Links eine praeauriculäre Lymphdrüse haselnussgross.

Hals: Schilddrüse nicht vergrössert. Lymphdrüsen der vorderen Halsseite und des Nackens rechts vergrössert.

Thorax: Mässig gewölbt, asymmetrisch; linke Seite stärker ausgedehnt wie die rechte. Die untere Thoraxapertur ist stark auseinandergedrängt; epigastrischer Winkel stumpf. Die Lymphdrüsen in der rechten Supraclaviculargrube vergrössert. In der Axilla beiderseits vergrösserte Lymphdrüsen. Die Atemexcursionen sind gering, besonders links. Der Atemtypus ist fast rein abdominell; inspiratorische Einziehung der unteren Rippen.

Atmung: Oberflächlich, angestrengt; Frequenz 42 in der Minute.

Pulmones: Die rechte untere Lungengrenze steht an der VI. Rippe vorne und ist bei der Inspiration nur wenig verschieblich; links vorne abwärts vom I. Intercostalraum eine intensive Dämpfung. Hinten rechts vom VI. Proc. spinosus ab, links vom IV. Proc. spinosus intensive Dämpfung. Hinten am oberen Rand der Dämpfung tympanitischer Beiklang des Perkussionsschalles. Ueber den gedämpften Partien stark abgeschwächtes Atemgeräusch hörbar; links hinten am oberen Rand der Dämpfung brochiales Atmen; sonst überall stark verschärftes vesikuläres Atmen. Nirgends Rhonchi hörbar. Stimmfremitus beiderseits hinten abgeschwächt.

Cor: Spitzenstoss nicht fühlbar. Rechte Herzgrenze erstreckt sich bis 6 cm rechts von der Mitte; linke Herzgrenze liegt in der pulmonalen Dämpfung und lässt sich nicht bestimmen. Herztöne rein. Herzaktion beschleunigt, regelmässig. Puls 116 in der Minute. Arteria radialis mässig gefüllt. Blutdruck nach Riva-Rocci 105/75 mm Hg.

Abdomen: Bauchdecken mit Ausnahme der rechten Fossa iliaca gespannt. Leib aufgetrieben; Nabel über dem Niveau der Haut; geringe Venenzeichnung, besonders links. Kein Ascites. Lebergrenzen nicht palpabel. Die Milz reicht unten bis zum linken Hüftbein, rechts bis 6 cm von der Medianllinie in Nabelhöhe. Inguinaldrüsen beiderseits vergrössert.

Extremitäten: Keine Oedeme, keine Varizen.

Nervensystem: Pupillen reagieren auf Licht und Convergenz.

Bauchdeckenreflex	positiv	
Cremassterreflex	„	
Patellarreflex	„	
Achillessehnenreflex	„	Kein Babinski
Fussreflex	„	Kein Fussklonus

Urin: Albumen in Spuren; reichlich Urate.

Blutbefund: Hämoglobin 45%; Erytrocyten 4 300 000; Leukocyten 430 000 in mm^3. Farbenindex 0,5. Im Ausstrichpräparat erscheint das ganze Gesichtsfeld blau durch grosse Lymphocyten 94%; kleine Lymphocyten 3%; neutrophile polynukleäre Leukocyten 2%; eosinophile Leukocyten 1%. Ferner zahlreiche kernhaltige und granulierte Erythrocyten.

Decursus morbi: 3. X. Hochgradige Atemnot. Pleurapunktion links hinten; es werden 1200 cm^3 abgelassen. Punktionsflüssigkeit ist serös. Die Dämpfung rückt hinten bis zum achten Processus spinosus herab. Ueber der nun aufgehellten Partie deutlicher tympanitischer Perkussionsschall. Vorn bis zum dritten Intercostalraum aufgehellt, ebenfalls Tympanie. Gegen Ende der Punktion Hustenreiz. Die rechte Herzgrenze 4,5 cm rechts von der Mitte. Das spezifische Gewicht der Punktionsflüssigkeit 1015; Essigsäurereaktion (nach Moritz) deutlich positiv. In den nach May-Grünwald gefärbten Ausstrichpräparaten sieht man vereinzelte Erythrocyten und massenhaft grosse Lymphocyten von demselben Typus, wie in den Blutpräparaten. Ueber Nacht nur geringe Fibrinausscheidung. Atmung nach der Punktion wesentlich leichter. Temperatur 38° C.

6. X. Die Dämpfung links hinten unten ist wieder bis zum 6. Proc. spinosus gestiegen; keine wesentliche Dyspnoe. Temp. 37,2° C.

7. X. Nach zweimaliger Röngtenbestrahlung Leukocyten 162 000. Abends leichtes Nasenbluten. Temperatur 37,9° C.

9. X. Pat. atmet ohne Anstrengung.

10. X. Nach 4 Bestrahlungen: Leukocyten 40 000; Erythrocyten 2 533 000; Hgl. 55%. Farbenindex 1,1. In den Ausstrichpräparaten Verminderung der pathologischen Lymphocyten; auch fehlen die kernhaltigen Erythrocyten. Temp. 36,8° C.

13. X. Punktion: rechts werden 1000 cm³, links 800 cm³ abgelassen. Nach der Punktion Dämpfung hinten beiderseits ab 8. Brustwirbel absolut; vorne rechts ab 4. Rippe; links ab 4. Intercostalranm absolute Dämpfung. Temp. 37,7° C. Im Zentrifugat der Punktionsflüssigkeit zahlreiche pathologische Lymphocyten; Erythrocyten nur spärlich. 5. Röntgenbestrahlung. Leukocyten 101 500 in mm³.

16. X. In Urin Albumen und zahlreich Urate. Im Zentrifugat des Harnes keine pathologische Bestandteile nachweisbar. 8. Bessrahlung. Leukocyten 61 120; Erythrocyten 3 500 000; Hgl. 54%; Farbenindex 0,8. Im Urin Albumen. Ausstrichpräparat: Neutrophile polynucl. 8%; grosse und kleine monucl. Lymphocyten 90% (überwiegend grosse Formen); eosinophile Leukocyten 2%. Keine kernhaltige Erythrocyten. Temp. 37,1° C.

20. X. Hämoglobin 46%; Erythrocyten 3 170 000; Leukocyten 89 200. Ausstrichpräparat: neutrophile polynucl. 14%; grosse und kleine mononucl. 84%; eosinophile Leukocyten 2%. Seit dem 18. beginnen die Halsdrüsen deutlich an Grösse zuzunehmen. Rachentonsille gut kirschgross geschwollen. Pat. atmet angestrengt. Temp. 36,4° C.

21. X. Durch Punktion links hinten unten werden 1100 cm³ hämorrhagisch verfärbter Flüssigkeit abgelassen; dafür wird Luft eingelassen. Nach der Punktion Tympanie bis 8—9 Prooc. spinotus. Im Zentrifugat zahlreichlich pathologische Lymphocyten. Temp. 38,3° C.

22. X. Pat. stark dyspnoisch, liegt immer auf der linken Seite. Temperatur 38,4° C. Ordination: täglich 1 cm³ Ziemssenscher Lösung. Leukocyten 162 000. Im Ausstrichpräparat deutliche Poikilocytose der Erythocyten; nur wenig kernhaltige Erythrocyten. Die grossen Lymphocyten überwiegen, daneben zahlreiche kleine Lymphocyten; polynucleäre Leu-

kocyten nur spärlich; viele davon zeigen eosinophile Granula. Temp. 37,5° C.

24. X. Dyspnoe stärker; Cyanose trotz Sauerstoffinhalation. Pat. kann nur auf der linken Seite liegen. Temp. 37,8° C.

26. X. Grosse Kurzatmigkeit, Unruhe, Schweissausbrüche, kühle Extremitäten. Nachts 12^{15} h. Exitus letalis.

Klinische Diagnose: Akute lymphatische Leukämie.

Sektionsprotokoll Nr. 73—873. Sektionsdatum 28. X. (Dr. Tilp). Körperlänge 175 cm; Knochenbau kräftig; Muskulatur stark mit mittlerem Fettgehalt. Die allgemeinen Decken auffallend blass; an der Rückseite deutliche blassviolette Hypostasen. Totenstarre deutlich ausgesprochen. Pupillen mittelweit, gleich. Hals und Thorax von mittleren Dimensionen. Abdomen im Niveau des Thorax. Scrotum nicht ödematös. Die Sektion des Kopfes unterblieb aus äusseren Gründen. Zwerchfell rechts an der 5., links an der 6. Rippe. Die Schilddrüse zeigt keine patholog. Veränderungen. Die Lymphdrüsen des Halses mässig vergrössert; auf der Schnittfläche grau bis dunkelrot, weich, homogen.

Die Gaumentonsillen bis etwa auf 8 cm^3 Grösse intumesciert, graurot, weich, mit tiefen Krypten versehen. Ebenfalls die Zungen- und Rachentonsillen. Der lymphatische Apparat des Rachens tiefer herabreichend. Im Sinus piriformis deutliche Infiltrate sichtbar.

In der linken Pleurahöhle Gas; ausserdem etwa 2 Liter seröser, mässig getrübter Flüssigkeit, die leicht hämorrhagisch ist. Auf der Pleura pulmonalis feine Exsudatlamellen. Die linke Lunge im Bereiche des Unterlappens teilweise atelektatisch. In der rechten Pleurahöhle ebenfalls 2 Liter klarer Flüssigkeit. Die rechte Lunge lufthaltig bis auf kleine Atelektasen des Unterlappens. Im mediastinum auterius eine über handflächengrosse, bis 2 cm dicke Neoplasmamasse von ziemlich derber Konsistenz weisslich, homogen. Die Neoplasmamasse nimmt die

Gegend der Thymus ein. Dieselbe durchwuchert die vordere Wand des Herzbeutels und erscheint daselbst an der Innenfläche in Form ausgedehnter, feiner Rauhigkeiten. Im Herzbeutel etwa ½ Liter klarer Flüssigkeit. Herz und grosse Gefässe normal gebildet. Intima und Endocard rot imbibiert. Myocard blass. Nirgends Thrombosen vorhanden. Das Blut ist flüssig, etwas wässerig. Im hinteren Mediastinum diffuse, neoplastische Infiltraten, die die Aorta einmaueren. Am Hilus der Lunge grosse Lymphdrüsenpakete.

Oesophagos und Tracea O. B.

In der Bauchhöhle ¼ Liter klarer Flüssigkeit. Die Leber vergrössert, 26 : 21 : 8 cm messend. Gewicht 1930 gr. Ihre Farbe blass; Konsistenz normal; an der Oberfläche multiple graurötliche bis linsengrosse Herde. Die Milz von mittlerer Konsistenz und grauroter Farbe. Unten reicht sie bis in die linke Fossa iliaca, medial bis an die Medianlinie. Milzmasse 30 : 18 : 7 cm; Gewicht 2120 gr. Struktur verwischt: Trabekel und Folikel nicht deutlich sichtbar.

In den Nieren mehrere bis 2 cm grosse zirkumskripte, graue Knoten, die Neoplasmaknoten ähnlich sehen.

Nebenniere auffallend klein.

Harnblase blass. Samenblasen, Hoden und Nebenhoden O. B. Der Magen mässig dilatiert. Im Duodenum und Jejunum zahlreiche hanfkern- bis 1 cm grosse weissliche Infiltrate, die ihrer Gestalt, Lage und Verteilung nach intumescente Lymphfolikel darstellen. Die Infiltration betrifft die Mucosa, Submucosa, stellenweise auch die Muskularis; hingegen ist die Serosa ausnahmslos von normaler Beschaffenheit. Die Pyerschen Plaques stärker vergrössert, meist 6—7 cm lang, bis 1½ cm breit, 2—3 mm vorspringend, nicht ulceriert, graurot oder mehr weisslich aussehend. Im unteren Ileum fast kontinuierliche Infitlration. Der Wurmfortsatz dicker, eigentümlich steif. Auf Durchschnitten erkennt man

eine grau-weissliche Infiltration der Wand; das Lumen ist verengt. Die Wandschichten nicht erkennbar. Im Dickdarm Schwellung der Solitärfolikel, analog wie im Dünndarm. Pankreas weich.

Die Mesenteriallymphdrüsen, die peripankreatischen, die retroperitonealen, sowie auch die äusseren und inneren Inguinaldrüsen zu grossen Paketen angeschwollen; die einzelnen Drüsen bis walnussgross, meist von grau-roter Farbe, weich.

Das Knochenmark des Sternums, der Rippen und der Wirbelkörper von gelb-roter Beschaffenheit.

In Anstrichpräparaten von Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen und Blutgerinnseln konnte konstatiert werden, dass dieselbe vorwiegend aus Zellen bestehen, die grösser als Lymphocyten sind. Der Kern der Zellen ist nicht scharf begrenzt und zeigt keine grobscholligen Chromatinkörner, sondern mehr feine Scructuren. Das Protoplasma ungranuliert, basophil, nur als ringförmige schmale Zone bemerkbar. Kernkörperchen nur vereinzelt, als helle Punkte, angetroffen. In den Knochenmarks- u. Milzausstrichen auch vereinzelte Erythroblasten, aber keine granulierten Elemente der Leukocytenreihe.

Mikroskopische Untersuchungen von Gefrierschnitten:

a) Der Tumor im Bereiche des vorderen Madiastinums erwies sich als ein ausschliesslich aus grossen Rundzellen bestehendes Gewebe, in dem Fett eingestreut war. Hassel'sche Körperchen waren nicht zu finden. Das Gewebe hatte das parietale Blatt des Perikards durchbrochen und erscheint daselbst in Form kleiner Höckerchen. In der Nähe des Perikards finden sich, den ganzen Schnitt entlang, drüsenähnliche Bildungen.

b) Die Struktur der Hals- und hinteren Mediastinaldrüsen ist vollkommen verwischt; die Drüsen sind von grossen Rundzellen gleichmässig infiltriert.

c) In der Lunge sind interstitielle Anhäufungen von Rundzellen zu konstatieren. In einzelnen Gefässen das Lumen mit Rundzellen ausgefüllt.

d) In einer submaxillaren Speicheldrüse mässige interstitielle Runzelleninfiltration.

e) In der Zunge vereinzelte Rundzellen zwischen den Muskelfasern.

f) Im Myocard zwischen den Muskelfasern reichlich Rundzellen zu finden, die in Reihen angeordnet sind.

g) Die Struktur der Rachentonsille gänzlich verwischt; eine reichliche Rundzelleninfiltration.

h) Der Proc. vermiformis fast lumenlos. An Stelle der Mucosa und Submucosa Rundzellen; ebenfalls zwischen den Bündeln der Muscularis und im Mesenteriolum Rundzelleninfiltrate reichlich vorhanden.

i) Die Leber mit reichlichen Rundzelleninfiltraten wie übersät.

k) Milzstructur kaum erkennbar; überall Rundzellen; in den Nieren interstitielle Infiltrate bei gut erhaltenem Parenchym.

Hoden, Pankreas o. B.

Anmerkung: alle sub a) bis k) genannten Zellen erwiesen sich als grosse, einkernige, ungranulierte Zellelemente.

Anatomische Diagnose:

Leucaemia lymphatica, Intumescentia Thymi, tonsillae palat. utriusque et pharyngae, glaudularum lymph. omnium, lenis, folliculorum intestini, nodorum lymph. renum.

EPICRISES

Bei einem auf dem vorstehend geschilderten Krankheitsverlauf und Sektionsbefund gerichteten Rückblick wenden wir uns zunächst der vieldiskutierten Frage des Blutbildes bei akuter Leukämie zu.

Es ist das Verdienst von A. Fränkel, zuerst auf die besonderen pathologischen Blutveränderungen bei der akuten Form der Leukämie hingewiesen zu haben (1895). Nach A. Fränkel, dessen Angaben von verschiedenen Seiten bestätigt worden sind, kommen in den meisten Fällen der akuten Leukämie einkernige Zellen mit homogenem, basophilem Protoplasma vor, die zum Teil den gleichen Bau der normalen kleinen und grossen Lymphozyten haben, zum grössten Teil aber über diese Grösse hinausgehen. Fränkel hielt die exzessive Vermehrung grosser einkerniger, ungranulierter Elemente für so charakteristisch, dass er glaubt, aus dem Blutbilde allein die Differentialdiagnose gegenüber der chronischen Form der Leukämie, wofern nicht ein akuter Nachschub der letzteren vorliegt, mit voller Sicherheit stellen zu können; er deutete diese Leukozytentypen als Jugendformen der Lymphozyten und das ganze Blutbild als Lymphozytämie. Gegen diese Deutung des Blutbildes der akuten Leukämie wurde wurde kurz nach Fränkels Mitteilung von Askanazy Einspruch erhohen, der in den grossen homogenen Zellen Abkömmlinge

des Knochenmarks sah. Nichtsdestoweniger galt noch lange der exquisit lymphoide Blutbefund als charakteristisch für die akute Leukämie. Ehrlich und Lazarus leugneten sogar das Vorkommen von einwandfreien Fällen akuter myeloider Leukämie. Die weiteren Mitteilungen haben die Anschauung der letztgenannten Autoren nicht bestätigt. Durch die Beobachtungen von Grawitz, Türk und anderen, sowie auch durch das in den letzten Jahren sorgfältiger geübte Studium der histologischen Veränderungnn an den hämatopoetischen Organen bei akuter Leukämie wurde das Vorkommen der akuten Form der myeloiden Leukämie sichergestellt. Die in den letzten Jahren mit besseren Methoden geübten histologischen Untersuchungen ergaben, dass dem scheinbar einheitlichen Blutbilde der grosszelligen akuten Leukämie zwei histologisch verschiedene Krankheitsbilder entsprechen, von denen das eine einwandfrei als myeloides angesprochen werden muss (Schulze, Veszpérmi). Nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnis kann also bei der grosszelligen Leukämie das Blutbild allein uns die Diagnose auf lymphatische Leukämie nicht gestatten, es sei denn, dass wir in der Lage sind, von den grossen pathologischen Zellformen eine kontinuierliche Reihe von Uebergangsformen zu den kleinen, reifen Lymphozyten festzustellen.

Wenn manches von den Anschauungen über das Blutbild bei der akuten Leukämie seit der ersten Mitteilung von Fränkel mannigfache Wandlungen durchgemacht hat, so müssen wir doch Fränkel recht geben in der Deutung der Grosszelligkeit als ein Zeichen der Akuität. Sehen wir von den seltenen chronischen Fällen mit grossen Lymphozyten ab (Grawitz, Stern-

berg), so können wir auf Grund einer Statistik Sternbergs aus dem Jahre 1904 die Vermehrung der grossen, einkernigen Leukozyten als das Gewöhnliche, wenn auch nicht das Unbedingte, bei der akuten Leukämie ansehen, da auch Fälle mit vorwiegend kleinen Leukozytenformen in der Literatur bekannt sind.

In den meisten Fällen grosszelliger Leukämie ist das Blutbild ein sehr eintöniges: neben vereinzelten, ganz normalen polymorphen Leukozyten mit reifer, gut tingierbarer Granulation und wenigen kleinen Lymphozyten wird das Gesichtsfeld bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes von einkernigen, grossen ungranulierten Zellformen beherrscht. Diese Zellen zeichnen sich aus durch ihren grossen, sich schwach färbenden, bald ovalen, bald rundlichen, bald mehr gelappten Kern mit undeutlich netziger Chromatinstruktur. Kernkörperchen werden nur vereinzelt angetroffen und sind undeutlich. Der Protoplasmasaum ist schmal, homogen und basophil.

Diese Einförmigkeit des Blutbildes und das Vorwiegen von grossen ungranulierten Zellen, mit schmalem basophilem Protoplasmasaum, finden wir auch in dem vorliegenden Falle, der demnach in die Reihe der Fälle von grosszelliger Leukämie gehört.

Jetzt entsteht die Frage: Handelt es sich hier um einen Fall von akuter Leukämie oder nur um einen akuten Nachschub einer chronischen Form? Die Grosszelligkeit kann, wie schon erwähnt, nicht einwandsfrei als Zeichen der Akuität gedeutet werden. Deuten wir zusammen mit Grawitz und Herz das Auftreten der grossen Zellen als „Rückschlag des Blutes ins Embryonale", wobei das Blut von Jugendzellen mit weitgehender Entdifferenzierung überschwemmt

wird, so wird uns leicht verständlich sein, dass auch bei einem akuten Nachschub einer verhältnismässig latent gebliebenen chronischen Leukämie solche Jugendformen auftreten können.

Auch die kurze Dauer, von den ersten Symptomen gerechnet bis zum Exitus, die in unserem Falle zirka 8 Wochen betrug, ist, wie Fränkel richtig bemerkt, nicht das Massgebende für die Einreihung eines Falles unter die akute Form, und zwar aus dem Grunde, weil auch gewisse chronische Fälle innerhalb eines kurzen Zeitraumes zum Tode führen können, ohne die klinischen Zeichen der akuten Leukämie zu bieten. Nach Fränkels Vorschlag, dem auch Grawitz und andere zustimmen, sollen nur diejenigen Fälle zur akuten Leukämie gerechnet werden, bei welchen „das Leiden plötzlich einsetzt und von Anfang an mit Erscheinungen einhergeht, die wir sonst bei der chronischen Form der Leukämie erst in einer späteren Periode derselben auftreten sehen".

Der Umstand, dass auch unser Patient bis 5 Wochen vor der Aufnahme in die Klinik sich im Vollbesitz seiner Gesundheit befand und das Leiden, nach einwöchentlichem Bestehen von Mattigkeit und Abgeschlagenheit, mit so schweren Erscheinungen eingesetzt hat, dass er angeblich bettlägerig wurde, stempelt den Fall von Anfang an zu einem akuten. Doch soll zugegeben werden, dass das klinische Bild, das unser Patient darbot, in so vielen Punkten von dem von Ebstein aufgstellten Krankheitsbilde abweicht, dass man die klinische Diagnose einer akuten Leukämie anzweifeln könnte.

Nach Ebstein, dem wir die klinische Schilderung der wichtigsten und hervorstechendsten Symptome der

akuten Leukämie verdanken, gehören zu den prägnanten Symptome der akuten Leukämie die hämorrhagische Diathese, schwere Veränderungen an der Mundschleimhaut, Kachexie und Fieber. Im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen somit nicht die gewöhnlichen Erscheinungen der chronischen Leukämie, die Drüsen- und Milzschwellung; es treten vielmehr Krankheitserscheinungen in den Vordergrund, deren Summe, wie Herz bemerkt, „als eine Infektionskrankheit, insbesondere einer solchen septischer Natur, imponiert". Diese Angaben von Ebstein wurden von verschiedenen Seiten bestätigt (Pinkus, Grawitz, Fränkel u. a.). Insbesondere war es Fränkel, der in seinem Vortrage auf dem XV. Kongress für Innere Medizin ausdrücklich betont hat, dass die hämorrhagische Diathese auf der Höhe der Erkrankung nie fehlt.

Im unserem Falle dagegen traten in den Vordergrund des Krankheitsbildes die ausgedehnten Veränderungen der lymphopoetischen Organe, und zwar die Schwellung sämtlicher der Inspektion zugänglichen Lymphdrüsen und die enorme Milzvergrösserung. Die Blutungen waren dabei im Verhältnis zu den Organveränderungen sehr geringfügig: der Patient zeigte bei der Aufnahme weder Zeichen von Blutungen der äusseren Haut noch der der inneren Schleimhäute (keine Sugillationen, kein Bluterbrechen etc.); während der Beobachtungszeit in der Klinik konnte man nur ein einmaliges geringfügiges Nasenbluten konstatieren. Auch post mortem konnte die anatomische Untersuchung keine wesentlichen Blutungen in den inneren Organen verzeichnen. Auch die sonstigen prägnanten Symptome der akuten Leukämie, wie die hämorragischen Infiltrate des Zahnfleisches, die ulzerativen Verände-

rungen an der Mundschleimhaut kamen im klinischen Bilde unseres Falles nicht zum Ausdruck. Es wurden hier somit verschiedene klinische Erscheinungen vermisst, die den meisten Fällen der akuten Leukämie ein charakteristisches Gepräge verleihen.

In Anbetracht dieser weitgehenden Divergenzen, die dem klinischen Bilde unseres Falles anhaften, wäre es vielleicht mehr plausibel, den vorliegenden Fall als eine tumorartige Abart der Leukämie, die unter Erscheinungen des aggressiven Wachstums zum Tode führte, d. h. als ein „Leukosarkom" (Sternberg) zu deuten.

Wir sind so zu einem Punkte gelangt, der im Zentrum der Forschung der letzten Jahre über die Klinik und Pathologie der Systemerkrankungen des lymphatischen Apparates steht, zu der Frage der Beziehung der Leukämie zu den malignen Tumoren. In der letztgenannten Frage nimmt Banti eine Sonderstellung ein, indem er die Leukämie überhaupt zu den malignen Tumoren zählt und die leukämischen Infiltrate als „hämatogene Metastasen" auffasst. Die im Blute angetroffenen Zellen werden von Banti als Geschwulstzellen gedeutet, die von dem sarkomatös entarteten lymphadenoiden bezw. myeloiden Gewebe herstammen. Das sarkomatöse Gewebe destruiert die Gefässwandungen, und das zirkulierende Blut wird von den losgelösten Geschwulstzellen überschwemmt. Die letzteren werden auf dem hämatogenen Weg nach entfernten Organen verschleppt, wo sie sekundäre Knötchen mit gleicher Textur erzeugen. Zur Begründung seiner Hypothese wurden von Banti mehrere Punkte angeführt, insbesondere das Auftreten von leukämischen Herden in Organen, in welchen kein präformiertes

lymphoadenoides Gewebe nachgewiesen ist. Gegen Bantis Auffassung der Leukämie wurde von verschiedenen Seiten Einspruch erhoben. Nägeli bemerkt richtig, dass die Regelmässigkeit der leukämischen Wucherungen ihnen das Gepräge einer Systemerkrankung verleiht, das sich nicht mit der Tumorauffassung verträgt; ferner führte er gegen Bantis Hypothese die jahrelange Dauer der chronischen Leukämie an. Dann wurde auch gegen die Deutung der diffusen leukämischen Herde als heterotop entstandene Infiltrate, als „hämatogene Metastasen" (Banti) hervorgehoben, dass es sich hier um autochthon entstandene Gebilde handelt, die aus dem sogenannten diffusen Lymphgewebe hervorgehen. Unter dem letzteren versteht man Anhäufungen von lymphoadenoiden Zellen, welche sich an verschiedenen Organen, gewöhnlich im Anschlusse an Gefässe finden, wie dies aus den lehrreichen Untersuchungen Ribberts über die Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen hervorgeht, dessen Angaben von verschiedenen Seiten bestätigt wurden (Ziegler, Bardenhauer, Roman y Cajal, Marchand u. a.). Durch die oben angeführten Einwände kam die Bantische Hypothese ins Wanken und verdient jetzt bloss historisches Interesse.

Wenn bezüglich der meisten Formen der Leukämie die Geschwulsttheorie ein überwundener Standpunkt ist, indem die überwiegende Mehrzahl der Autoren sie als eine Systemerkrankung hyperplastischer Natur auffasst, so ist in Betreff der grosszelligen Leukämie die Geschwulsttheorie auch jetzt noch ein strittiger Punkt. Die meisten Autoren (Grawitz, Türk, Ziegler, Lukasch, Nägeli, Moritz u. a.) zählen auch die letztgenannte Form den Leukämien mit

Hyperplasie zu. Die ungranulierten grossen Zellelemente des Blutes werden von ihnen, wie erwähnt, als Jugendformen mit weitgehender Entdifferenzierung gedeutet. Sternberg, für den auch Lehndorff und Meixner eintreten, vertritt den Standpunkt, dass die bei der grosszelligen Leukämie auftretenden Elemente nicht Vorstufen der reifen Leukozyten bezw. Lymphozyten, sondern pathologische Formen seien. Er zählt die Zellelemente direkt den Tumorzellen zu und fasst daher die grosszellige Leukämie als eine neoplastische Abart der Leukämie unter der von ihm eingeführten Bezeichnung „Leukosarkomatose" auf. Es wurde von ihm hervorgehoben, dass die ungranulierten Elemente den Eindruck von Geschwulstzellen machen, und dass die meisten Fälle von grosszelliger Leukämie mitunter bereits makroskopisch ein Uebergreifen der leukämischen Wucherungen auf die benachbarten Organe zeigen, so dass der Eindruck eines Lymphosarkoms entsteht.

Man muss wirklich Sternberg darin beipflichten, dass manche Fälle von grosszelliger Leukämie den Eindruck einer malignen Geschwulst erwecken. Es sei hier als Beispiel der Fall IV von Sternberg erwähnt, der übrigens unserem Falle in vielen Punkten gleicht. Es handelt sich dabei um eine grosszellige Leukämie; die makroskopische Untersuchung ergab einen Tumor im Mediastinum anterius, der innig mit dem Sternum verwachsen war und auf den Pricard übergriff.

Auch in unserm Fall lautet das Sektionsprotokoll: „Im vorderen Mediastinum eine über handflächengrosse, 2 cm dicke Neoplasma, ziemlich derb, weisslich homogen. . . . Dieselbe überwuchert die vordere Wand des

Herzbeutels und erscheint daselbst an der Innenfläche in Form ausgedehnter Rauhigkeiten."

Diese post mortem bereits makroskopisch festgestellte Aggressivität der leukämischen Wucherungen einerseits und der stürmische Verlauf des vorliegenden Falles andrerseits wären am leichtesten erklärbar, wenn wir zusammen mit Sternberg auch unsern Fall als eine sarkomartige Abart der Leukämie gedeutet hätten. Aber, wie schon erwähnt, herrscht in der Frage der Beziehung der grosszelligen Leukämie zu den malignen Tumoren eine grosse Meinungsdifferenz, indem die scheinbar plausible Sternbergsche Theorie von verschiedenen Seiten angefochten wurde. Von den zahlreichen Einwänden, die in der kasuistischen Literatur gegen die letztere angeführt wurden, seien hier nur die wichtigsten erwähnt. Am heftigsten wurde die Deutung der grossen ungranulierten Elemente als „Geschwulstzellen" (Sternberg) angegriffen (Türk, Fabian u. a). Von verschiedenen Seiten angestellte Versuche haben gezeigt, dass unter dem Reiz eines chronisch entzündlichen Prozesses das adventitiale lymphoadeneide Gewebe in Wucherung geraten kann, wobei Zellanhäufungen entstehen, die den leukämischen Wucherungen ganz ähnlich sehen. Unter den Zellenelementen, die dabei angetroffen werden, sind auch grosse Lymphozyten von dem Typus, wie wir sie sonst nur bei der grosszelligen Leukämie finden, vertreten (Ziegler, Greggio u. a.). Unter Berücksichtigung dieser Versuchsergebnisse einerseits, sowie der Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen des menschlichen embryonalen Blutes, die gezeigt haben, dass das Blutbild beim Embryo bis zum vierten Monat von den grossen ungranulierten Elementen beherrscht wird, muss

der Sternbergsche Standpunkt über den Charakter der Elemente des Blutbildes bei der grosszelligen Leukämie als ein überwundener Standpunkt der modernen Hämatologie betrachtet werden. Gegen Sternberg wurde ferner angeführt, dass er Fälle von kleinzelliger Leukämie mit infiltrativem, tumorartigem Wachstum (Fabian, Türk, v. Domarus usw.), sowie auch andrerseits solche von grosszelliger Leukämie ohne wesentliche Zeichen der Aggressivität (Pappenheim, Meyer-Heincke u. a.) bekannt sind. Dass die grosszellige Leukämie kein geschlossenes Krankheitsbild darstellt, geht auch daraus hervor, dass oft das Blutbild einer kleinzelligen Leukämie in das einer grosszelligen einschlägt, und umgekehrt (Lukasch). Dann wurde von Herxheimer mit Recht darauf hingewiesen, dass nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse von der grosszelligen Leukämie als einer einheitlichen Krankheit keine Rede mehr sein kann, da ein Teil der Fälle dieser Art zu der myeloiden Form zugezählt werden müssen. Die neueren Beobachtungen haben übrigens gezeigt, dass die Aggressivität auch der grosszelligen myeloiden Form, allerdings seltener, zukommt (Benjamin-Gött, Herxheimer). Bezüglich der Aggressivität der leukämischen Wucherungen bemerkt Herxheimer, dass hier, in Anbetracht des diffusen lymphoadenoiden Gewebes, die Abgrenzung zwischen heterotopem und homologem Wachstum nicht durchführbar ist. Pappenheim nimmt in der Frage der Leukosarkomatose eine Mittelstellung ein, indem er das Vorkommen von grosszelligen Sarkomleukämien, besonders für manche Fälle, mit Beteiligung der Thymusdrüse, zugibt: er behauptet aber, im Gegensatz zu Sternberg, die Existenz rein hyperplastischer, grosszelliger Leu-

kämien. Ferner hält er die scharfe Trennung zwischen Sarkomleukämien und einfachen, hyperplastischen für nicht durchführbar, da es sich dabei nur um „graduelle Wachstumsunterschiede" handelt. Die überwiegende Mehrzahl der Autoren (Fabian, Kraus u. a.) bewerten die lokale Aggressivität als ein akzidentelles Moment, das in gleicher Weise auch granulomatösen Wucherungen zukommt. Die oben angeführten Erörterungen drängen uns die Ueberzeugung auf, dass die grosszellige Leukämie von den übrigen Formen der Leukämie nicht abzutrennen ist, und dass die Aggressivität ein sekundäres Moment darstellt, das zumal, wenn allerdings seltener, sämtlichen Formen der Leukämie zukommt.

Unser Fall muss demnach, trotz der scheinbaren Atypie der Wucherungen und dem stürmischen klinischen Verlaufe als eine hyperplastische Leukämie, mit ausgedehntem aggressivem Wachstum, das hier als causa mortis zu bewerten ist, gedeutet werden. Die pathologisch-anatomische Diagnose, die alle Wucherungen, auch die im vorderen Mediastinum eingerechnet, als Hyperplasien auffasst, bleibt darnach zu Recht bestehen. Es sei aber hier bemerkt, dass, bei aller Achtung vor der massgebenden anatomischen Entscheidung, vom klinischen Standpunkte aus der vorliegende Fall, wie auch die meisten Fälle grosszelliger Leukämie, als durchaus maligne zu bewerten ist. Bezüglich der Akuität in unserem Falle möchte ich, in Anbetracht des Fehlens einiger klinischen Zeichen der akuten Leukämie, eine Auffassung in Erwägung ziehen, welche ähnliche Fälle als chronische Form der Leukämie mit akzidentellem, aggressivem Wachstum deutet (Herz). Vielleicht kann in diesem Sinne die anam-

nestische Angabe von schon länger bestehenden Halsknoten verwertet werden. Leider gab die Anamnese nach dieser Richtung nicht genügend sichere Anhaltspunkte, um die endgültige Entscheidung dieser Frage zu bringen.

Wenden wir uns nun zunächst der Frage des lymphatischen bezw. myeloiden Charakters der vorliependen Leukämie zu. Die grossen, ungranulierten Elemente sind, wie schon mehrmals erwähnt, kein sicher massgebendes Kennzeichen der lymphatischen Leukämie, da es sich dabei häufig um so weitgehende entdifferenzierte Jugendformen handelt, dass uns die morphologischen Kriterien der Zellen und die heute angewandte Färbetechnik intra vitam eine einwandsfreie Entscheidung nicht immer gestatten. Auch wurden in unserm Falle die hier in Betracht kommenden Methoden (Altman-Schridde, Oxydasereaktion von Schultze usw.) zur Differentialdiagnose intra vitam nicht herangezogen. Die klinische Diagnose auf lymphatische Leukämie kann daher nur als Wahrscheinlichkeitsdiagnose gelten, und zur Deutung des Falles nach dieser Richtung muss der massgebende anatomisch-pathologische Befund verwertet werden.

Nach Herz und anderen gibt es im anatomischen Bilde der lymphatischen Leukämie gewisse Merkmale, die die Differentialdiagnose der letzteren gegenüber der myeloiden Form mit Sicherheit gestatten. Es seien hier nur die hervorstechendsten von ihnen aufgezählt. Einmal sei es die mächtige Drüsenschwellnng von tumorartigem Charakter, die dem makroskopisch-anatomischen Bilde der lymphatischen Leukämie ein eigentümliches Gepräge verleihe. Allerdings gibt es, wie schon oben bemerkt wurde, auch mache Eälle der

myeloiden Form, denen ein tumorartiges Wachstum zukommt (Fälle von Schultze u. Herz), doch sind die tumorartigen Leukome bei der myeloiden Form durchaus seltene Befunde; übrigens erreichen sie niemals solche Grösse wie bei der lymphatischen Form. Die Divergenz hinsichtlich des tumorartigen Wachstums zwischen den beiden Formen hängt vielleicht mit der Art des Verlaufes zusammen. Wie zahlreiche Mitteilungen gezeigt haben, sind es gerade die akutesten Fälle, welche entweder keine Drüsenschwellung oder nur gerinfügige, nicht nennenswerte Drüsenveränderungen zeigen (Pappenheim, Walz u. Herz). Diese Beobachtungen drängen uns die Ueberzeugung auf, dass die Bildung ausgedehnter Leukome eine gewisse Zeit beansprucht. Herxheimer hat daher recht, wenn er die Vermutung ausspricht, dass sich nur diejenigen Fälle zur Ausbildung mächtiger Infiltrate eignen, die einerseits eine verhältnismässig rege Proliferation der blutbildenden Organe zeigen, andrerseits aber nicht sehr rasch zum Tode führen. Dementsprechend sollen die Fälle mit subakutem Verlaufe am meisten zur Tumorbildung neigen. Erfahrungsgemäss verlaufen die Fälle der grosszelligen myeloiden Leukämie, der sogenannten Myeloblastenleukämie, sehr akut, so dass der Exitus eintritt, bevor noch die leukämischen Wucherungen sich gebildet haben könnten; das makroskopisch-anatomische Bild zeigt daher bei Myeloblastenleukämie nur geringfügige Drüsenveränderung.

Als zweites Unterscheidungsmerkmal der lymphatischen Form gegenüber der myeloiden wird von Herz die Beteiligung der Thymus angeführt, die entweder einfach vergrössert gefunden wird oder sogar ein

tumorartiges Wachstum zeigen kann. Herz leugnet sogar das Vorkommen von Thymushyperplasie bei Myeloblastenleukämie. Allerdings ist jüngst von Herxheimer ein Fall von kombinierter lymphatischer und Myeloblastenleukämie beschrieben, wo eine Thymushyperblasie gefunden wurde, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung als ein Myeloblasteninfiltrat erwiesen hat. Dieser Fall steht aber meines Erachtens als Unikum in der Literatur da; der positive Thymusbefund kann daher auch noch heute als Kennzeichen der lymphatischen Leukämie, besonders ihrer grosszelligen Form, verwertet werden. Die Thymushyperplasie bei einer generalisierten Wucherung der lymphoiden Organe, wie dies bei der lymphatischen Leukämie der Fall ist, stimmt überein mit der jetzt allgemein gültigen Anschauung über den Charakter und Herkunft der Thymus. Die Mehrzahl der Anatomen (Hammar, Maximow, Weidenreich u. a.) sind der Ansicht, dass die Thymusdrüse aus zwei Komponenten verschiedener Herkunft zusammengesetzt ist: aus dem Marke, einem Abkömmlinge des Schlundspaltenepithels, und aus einer lymphoiden Komponente, der Rinde, deren Elemente echte Lymphozyten sind. Die leukämischen Wucherungen der Thymus bei der lymphatischen Leukämie sind demnach als eine Mitbeteiligung der lymphoiden Komponente derselben an der allgemeinen Hyperplasie des lymphatischen Apparates zu deuten. Dagegen verträgt sich nicht die Auffassung von Stöhr, der die Thymus als ein ausschliesslich epitheliales Organ betrachtet, mit der mächtigen Thymushyperplasie bei lymphatischer Leukämie.

Ferner wird von Herz auf die Eigentümlichkeit der Darmveränderungen bei der lymphatischen Leu-

kämie hingewiesen, indem bei derselben „die Solitärfolikel und die Peyerschen Plaques des Darmes die Grundlage für die leukämischen Wucherungen abgeben". Die Darminfiltrate entsprechen demnach bei der lymphatischen Leukämie der Form und Lage nach den lymphoiden Organen des Darmes. Bei der myeloiden Leukämie werden auch zuweilen leukamische Veränderungen der Darmwand gefunden, doch nehmen sie ihren Ursprung nicht von dem Lymphgewebe des Darmes.

Wenden wir uns nun dem makroskopisch-anatomischen Verhalten des vorliegenden Falles zu. Bereits die makroskopische Untersuchung ergab hier eine generalisierte Hyperplasie des ganzen lymphatischen Apparates. Besonders hervorstechend waren die Drüsenschwellungen, die stellenweise, z. B. im hinteren Mediastinum, tumorartiges Wachstum zeigten. Ferner wurde ein handflächengrosser Thymustumor mit hochgradigem, aggressivem Wachstum gefunden. Dann wurden sämtliche Stellen, wo normalerweise zirkumskriptes, lymphadenoides Gewebe angetroffen wird, als Sitz mächtiger, leukämischer Herde verzeichnet (Darm, Tonsillen, Zungenfolikel usw.). Die leukämischen Wucherungen am Darm, insbesondere am Coecum, waren sehr hochgradig und ihrer Lage, Gestalt und Verteilung nach den lymphoiden Darmorganen entsprechend. Aber auch Organe, die normalerweise bloss diffuses Lymphgewebe enthalten, waren von ausgedehnten leukämischen Infiltraten durchsetzt (Niere, Leber usw.).

Unter Berücksichtigung der oben angeführten Kennzeichen des anatomischen Bildes der lymphatischen Leukämie ergeben sich somit im vorliegenden Falle

die grobanatomischen Befunde am Seziertisch als höchst prägnant für lymphatische Leukämie.

Die mikroskopische Untersuchung hat im wesentlichen die makroskopisch-anatomische Diagnose auf lymphatische Leukämie bestätigt. Bei der histologischen Untersuchung erwiesen sich sämtliche Infiltrate und Tumoren als Anhäufungen von einheitlichen Zellen von demselben Typus, wie sie im Blute intra vitam angetroffen wurden.

Nach der jetzt allgemein gültigen Anschauung kommt solche Eintönigkeit des histologischen Baues nur der lymphatischen Leukämie zu. Die sonstigen Differenzen im mikroskopisch-anatomischen Verhalten zwischen lymphatischer und myeloider Leukämie, auf die Meyer-Heincke zuerst hingewiesen haben, konnten hier, infolge der hochgradigen Verwischung der Struktur der lymphoiden Organe, zur Differentialdiagnose nicht verwendet werden.

Zum Schluss möchte ich auf die Eigentümlichkeiten, die dem vorliegenden Krankheitsbilde anhaften, eingehen.

Zunächst sei einiges über die Entwicklung des Leidens bemerkt. Kurz zusammengefasst, war hier anamnestisch zu erheben, dass es sich hier um einen hereditär nicht belasteten 17jährigen Jüngling handelte, welcher zirka 8 Wochen ante Exitum, nach einwöchigem Bestehen von unbestimmten, allgemeinen Krankheitssymptomen, unter dem Zeichen hochgradiger Atemnot, mit stets zunehmender Schwäche und Blässe erkrankte. Der zunächst geholte Arzt führte die Atemnot auf eine Rippenfellentzündung zurück und verordnete die entsprechende Therapie; unter der letzteren trat nur eine kurz dauernde Besserung ein. Dann trotzte die

Atemnot jeder Behandlung; es stellte sich darauf Schwellung des Leibes ein, und Patient suchte die Klinik auf.

Im wesentlichen kann die Art der Entwicklung der Krankheit, wie sie hier vorliegt, gerade als typisch für die akut verlaufende Leukämie bezeichnet werden, da sie der Hauptsache nach mit der klassischen Schilderung Ebsteins übereinstimmt. Bemerkenswert ist nur die Einleitung des Leidens, von den ersten, unbestimmten Symptomen abgesehen, durch pleuritische Erscheinungen, die das Krankheitsbild zunächst so beherrscht haben, dass die wahre Natur der Krankheit verkannt wurde. Es sei aber ausdrücklich betont, dass die auffallende Anämie und Schwäche, die mit der Annahme einer gewöhnlichen Pleuritis nicht in Einklang gebracht werden konnte, zu einer frühzeitigen Blutuntersuchung mahnte, die einzig und allein die einwandfreie Diagnose auf Leukämie gestattet.

Was ich besonders hervorheben möchte, sind die eigentümlichen Erscheinungen seitens der Respirationsorgane, die hier beobachtet wurden.

Wie aus der Krankheitsgeschichte hervorgeht, handelte es sich um einen ausgedehnten, beiderseitigen Pleuraerguss: Durch Punktion wurden insgesamt 2900 cm^3 aus beiden Pleurahöhlen abgelassen. Uebrigens sind die Pleuritiden keine seltene Begleiterscheinungen der Leukämien. Doch steht die hier vorliegende Beobachtung sowohl in bezug auf die Beschaffenheit der Punktionsflüssigkeit wie auch hinsichtlich der Ausdehnung des Ergusses in so deutlichem Gegensatz zu der Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Fälle von leukämischen Pleuritiden, dass sie ein weiteres Interesse beanspruchen kann.

Zuerst sei darauf hingewiesen, dass im Gegensatz zu den meisten in der Literatur bekannten Fällen, die Punktionsflüssigkeit im vorliegenden Falle keine wesentliche Zeichen der Hämorrhagie zeigte. Wie aus der vorstehenden Krankheitsgeschichte ersichtlich ist, war das Punktat der ersten zwei Punktionen serös; bloss das der letzten, dritten Punktion, war hämorrhagisch verfärbt, was vielleicht auf eine geringfügige Gefässverletzung während der ersten zwei Punktionen zurückzuführen ist. Dieser Befund ergänzt somit die eigentümliche Geringfügigkeit der hämorrhagischen Diathese unseres Falles, auf die schon oben hingewiesen wurde.

Bezüglich der Ausdehnung des Ergusses steht meines Wissens unser Fall als Unikum in der Literatur. In den meisten Fällen von akut verlaufenden Leukämien wurden die sie begleitenden Pleuritiden entweder bloss als eine Pleuritis sicca über bronchopneumonischen Herden beobachtet oder nur als geringfügige Pleuraergüsse wahrgenommen. Betreffs der Exudatbildung steht zu ihm am nächsten der Fall Sternberg; allerdings wurden auch in letzterm Falle durch Punktion bloss 700 cm^3 entleert. Ob dieser Befund für die oben erwogene Möglichkeit, dass es sich hier um ein schon länger bestehendes, latent gebliebenes Leiden handelte, einen weiteren Anhaltspunkt abgibt, sei dahingestellt.

Besonders beachtenswert ist der zytologische Befund der hier gewonnenen Punktionsflüssigkeit: die mikroskopische Untersuchung von Ausstrichpräparaten des Punktats ergab keine polynukleäre Elemente, sondern ausschliesslich Lymphozyten von demselben Aussehen, wie sie im Blute angetroffen wurden. Diese

Beobachtung ist insofern eine seltene, da auch in den Fällen von Leukämie in den Entzündungsprodukten (Eiter, Exudat usw.) gewöhnlich polynukleäre Zellen zu finden sind.

Ausser unserer Beobachtung liegt noch eine ähnliche von Neutra vor. Es handelte sich dort um eine akute kleinzellige Lymphämie; dabei wurden im pleuritischen Exudate ausschliesslich kleine Lymphozyten in reichlicher Menge getroffen. Neutra beschränkt sich auf die Verzeichnung des in seinem Falle erhobenen Befundes. Er bemerkt richtig, dass die Deutung der Herkunft von Exsudaten mit ausschliesslicher Lymphozytose sehr schwierig ausfällt, solange die Frage der Emigrationsfähigkeit der Lymphozyten nicht endgültig gelöst ist.

Mit Rücksicht auf das enorm seltene Vorkommen von Exsudaten mit exklusiver Lymphozytose sei es mir hier erlaubt, den folgenden in der Literatur nicht mitgeteilten Fall aus der Privatpraxis des Herrn Professor Wenckebach beizufügen.

Patient S. J., 27 Jahre alt.

Anamnestisch war zu erheben, dass Pat. seit 6 Monaten an Kurzatmigkeit und Mattigkeit leidet. Er führt die Beschwerden aufs „Radfahren“ zurück. Der Zustand soll sich allmählich entwickelt haben. Beim Gehen treten angeblich sofort Atemnot und Ermüdung ein, während in der Ruhe Pat. keine Beschwerden zu haben, behauptet.

Keine Engigkeit auf der Brust; kein Herzklopfen. Appetit angeblich gut; Pat. isst viel und verträgt alles; Schlaflosigkeit. Vor einer Woche behauptet er eine „Rippenfellentzündung“ gehabt zu haben.

Die Familienanamnese ergab, dass die Eltern des Pat. an Influenza und Krebs gestorben sind; keine Familienkrankheiten.

Status praesens: Pat. von auffallender Blässe. In der Haut überall rötlich aussehende Tumoren von wechselnder Grösse; die Haut über ihnen unverschieblich. Unter der rechten Mamma harte Tumoren, die fest an den Rippen haften. Milz enorm gross. In der Bauchhöhle deutliche Tumoren.

Ein Hauttumor wurde exstirpiert und erwies sich bei der Untersuchung als Myxo-fibrosarkom (Prof. Reddugius).

Verlauf: Während einer Arsenbehandlung verschwanden mehrere Hauttumoren, aber andere entstanden während der Zeit. Am nächsten Tag, 28. Januar 1903, wurde das Blut untersucht. Die Untersuchung ergab:

Hgl. — 65 %;
Weisse Blutkörperchen 180 000
Rote „ 4 425 000

Im Ausstrichpräparate waren lauter grosse einkernige Zellen mit rundem Kern mit einem schmalen Protoplasmasaum zu sehen.

1. März: Starke Dyspnoe, sehr elend, eine rechtsseitige Pleuritis. Die Probepunktion ergab ein trübes Exsudat; bei der zytologischen Untersuchung wurden fast ausschliesslich Zellen von demselben Typus, wie sie im Blute waren, angetroffen.

20. April: Exitus letalis.

Der anatomische Befund wurde in dem Falle nicht erhoben und da infolge der erschwerten Beobachtung ausserhalb der Klinik auch die klinischen Daten keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen können, fand er nur Erwähnung mit Hinblick auf die Seltenheit des Vorkommens von Exsudaten mit ausschliesslicher Lymphocytose.

Was speziell unseren Fall betrifft, so möchte ich mit Rücksicht darauf, dass auch in Fällen von Lymphämie bei einer interkurrenten Entzündung die polynukleären Zellen gewöhnlich zu finden sind, den entzündlichen Charakter der hier vorliegenden pleuritischen

Erscheinungen in Abrede stellen. Es könnte vielleicht hier die Annahme Platz greifen, dass es sich um einen Hydrops der Pleurahöhle handelte, der bei hochgradiger Kachexie und Hydrämie, meistens kombiniert mit Ascites, zuweilen aber auch für sich allein, auftritt. Vorausgesetzt, dass diese Annahme zutreffend ist, wäre dann das massenhafte Auftreten von den grossen Lymphocyten in dem Punktate als ein Ausdruck der leukämischen Wucherung des lymphadenoiden Gewebes der Subserosa der Pleura zu deuten. Die zelligen Elemente der Punktionsflüssigkeit wären somit nicht hämatogener Herkunft, sondern vielmehr Abkömmlinge der subserösen leukämischen Infiltrate, die mit dem Lymphstrom in die Pleurahöhle passiv eingeschwemmt wurden. Bei einer generalisierten Hyperplasie des gesamten lymphatischen Gewebes, wie sie in unserem Falle vorliegt, kann es uns nicht Wunder nehmen, wenn auch die lymphoiden Elemente der Subserosa in excessive Wucherung geraden sind. Für die letzt erwogene Möglichkeit spricht einigermassen auch die Doppelseitigkeit des Ergusses, sowie auch die geringfügige Fibrinausscheidung beim Stehen des Punktates. Das spezifische Gewicht der Punktionsflüssigkeit, das hier 1015 betrug, spricht auch nicht mit voller Sicherheit gegen unsere Annahme, da nach Müller das spez. Gewicht der Transsudate zwischen 1009—1015 sich bewegt; dagegen aber bringt die deutlich-positive Moritz'sche Eiweissreaktion des Punktates unsere Annahme ins Wanken.

Da im Uebrigen das vorliegende Krankheitsbild nichts Besonderes darbietet, so scheint mir die weitere klinische Besprechung des Falles überflüssig zu sein.

Es sei mir zuletzt noch gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Wenckebach an dieser Stelle für die Ueberlassung des Themas, sowie Herrn Dr. A. Weil für die gütige Unterstützung bei der Auffassung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Askanazy. Das Blut bei akuter Leukämie. Deutsche Med. Wochenschr. 1895, Nr. 52.
2. Banti. Die Leukämien. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1904, Bd. 15.
3. Benjamin und Gött. Zur Frage der akuten Leukämie. Fol. haematol. 1908, Bd. VI.
4. Friedreich. Ein neuer Fall von Leukämie. Virchow Arch. 1857, Bd. 12, pag. 37.
5. Fränkel A. Ueber akute Leukämie. Deutsch. med. Wochschr. 1895, Nr. 39—43.
6. — Klinische Mitteilungen über akute Leukämie, XV. Kongr. f. innere Med. 1897, pag. 359.
7. Ebstein W. Ueber die akute Leukämie und Pseudoleukämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 44.
8. Ehrlich, Lazarus und Pinkus. Die Anämien, Leukämie und Pseudoleukämie. Nothnagels spez. Pathol., Bd. VIII.
9. Grawitz. Klinische Pathologie des Blutes, Leipzig 1909.
10. — Das Wesen des leukämischen Krankheitsprozesses. Berl. klin. Wochenschr. 1908, pag. 1130.
11. Türk. Ein System der Lymphomatosen. Wien. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 39.
12. — Ueber lymphatische Leukämie. Wien. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 48.
13. — Demonstration mikroskopischer Präparate zur Frage der Leukosarkomatose. Wien. kl. Wochenschr. 1903, Nr. 49.
14. — Vorlesungen über klin. Hömatologie.
15. Schultze. Ein Beitrag zur Kenntnis der akuten Leukämie, Zieglers Beitrag zur patholog. Anatomie. 1906, Bd. 39.

16. — Zur Differentialdiagnose der Leukämie. Münch. med. Wochenschr. 1909, pag. 167.
17. Veszpérmi. Beiträge zur Histologie der sogenannten „akuten Leukämie". Virch. Arch., Bd. 189.
18. Sternberg. Ueber lymph. Leukämie. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 25.
19. — Pathol. der Primärerkrankungen der lymph. und hämatopatischen Apparates. Wiesbaden 1901.
20. — Ueber Leukosarkomatose. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 14.
21. Herz A. Zur Kenntnis der akuten Leukämie. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 14.
22. — Ueber akute Leukämie. Leipzig und Wien, 1911.
23. Nägeli. Ergebnisse u. Probleme d. Leukämieforschung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 1910, Bd. V.
24. Ziegler. Fol. haem. 1908. Bd. VI.
25. Lukasch. Zur lymph. Leukämie. Fol. haem., Bd. III u. Folm. haem., Bd. V.
26. Meyer E. und Heineke A. Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 88.
27. Schidde. Ueber Myeloblasten u. Lymphoblasten. Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1906.
28. — Myeloblasten, Lymphoblasten und lymphoblastische Plasmazellen. Ziegl. Beitr. z. pathol. Anat., Bd. 41.
29. Moritz O. Zur Frage d. akuten Lymphocytenleukämie und Pseudoleukämie. Fol. haem. 1907, Bd. IV.
30. Fabian. Ueber Leuk., bes. ihre grosszellige lymph. Form. Ziegl. Beitr. f. pathol. Anat. 1908, Nr. 2.
31. Fabian, Nägeli und Schatilloff. Beitr. zur Kenntnis der Leukämie. Virch. Arch., Bd. 190.
32. Kraus F. Ein Fall von grosszelliger lymph. Leukämie. Charité-Annalen, Bd. 32.
33. Pappenheim. Ueber Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 39.
34. — Neuere Streitfragen auf d. Gebiete der Hämatologie. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 47.
35. — Ueber die Stellung der akuten lymph. grosszelligen Leukämie im nosologischen System der Leukämie usw., Fol. haem., Bd. IV.

36. — Zwei Fälle akuter grosszelliger Leukämie. Fol. haem. 1907, Bd. IV.
37. — Fol. haem., Bd. IX.
38. Neutra. Ueber den Einfluss akut. Infektionskrankheiten auf die Leukämie. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. XI.
39. Weidenreich. Die Thymus des erwachsenen Menschen als Bildungsstätte ungranulierten und granulierter Leukocyten. Münch. Med. Wochenschr. 1912, Nr. 48.
40. Hammar. Fünfzig Jahre Thymusforschung, Ergebnisse der Anatomie u. Entwicklungsgeschichte, Bd. XIX.
41. Matimow A. Ueber die Histogenese der Thymus bei Säugetieren. Arch. f. mik. Anat., Bd. 74.
42. Stöhr Ph. Ueber die Natur der Thymuselemente. Anat. Hefte, Bd. XXXI, 1906.
43. Greggio E. Ueber die heteroplastische Produktion lymphoides Gewebes. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1913, H. I, pag. 130.
44. Ribbert. Ueber d. histol. Vorgänge bei d. durch Terpentin hervorgerufenen Entzündung im Unterhautzellgewebe. Ziegl. Beitr., Bd. X.
45. Roman J. Cajal. Manual d. anat. patalogica general. Barcelona 1890, Zit. nach Greggio.
46. Marchand. Der Prozess der Wundheilung. Deutsche Chirurgie, 1901.
47. Herxheimer. Ueber einen kombinierten Fall von lymphatischer und Myeloblastenleukämie. Zentralblatt für allgem. Pathol. und Pathol. Anat., Bd. XX.
48. — Ueber die Lymphoblasten (grosszellig lymphatische) und Myeloblastenleukämie. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 45 u. 46.
49. Bardenhauer. Zit. nach Greggio. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1913, H. I, pag. 130.
50. Lehndorff und Meixner. Zit. nach Fabian. Zieglers Beitr. f. pathol. Anat. 1908, Nr. 2.

Lebenslauf

Verfasser der Arbeit: „Zur Frage der akut verlaufenden grosszelligen Leukämie", Jankel-Nussin Schapiro wurde am 20. März 1889 als Sohn des Kaufmanns M. Schapiro geboren.

Am Königl. Gymnasium in Uman bestand er im Frühjahr 1907 die Reifeprüfung.

Im Herbst 1909 liess er sich an der Universität Heidelberg als Student der Medizin immatrikulieren und besuchte die Vorlesungen und Kurse der Professoren Fürbringer und Braus.

Im nächsten Sommer-Semester ging er an die Universität Bern, wo er sein medizinisches Studinm bis zum Sommer-Semester 1912 fortgesetzt hat. Ebenda besuchte er die Vorlesungen der Herren Prof. Strasser, Zimmermann, Kronecker (†), Ascher, Fischer, Studer, Kostanecky (†), Kohlschütter und Forster.

Im Sommer-Semester 1912 bezog er die Universität Strassburg. Seine Lehrer waren die Herren: Wollenberg, Wenckebach, Madelung, Fehling, Ulenuth, Hertel, Salge, Tabora V., Ehret und Dreifuss.